

BEST AVAILABLE COPY

(19)



KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

KOREAN PATENT ABSTRACTS

(11)Publication number: 1020030081006 A
 (43)Date of publication of application: 17.10.2003

(21)Application number: 1020030001259
 (22)Date of filing: 09.01.2003

(71)Applicant: HANLIM PHARMACEUTICAL CO., LTD.

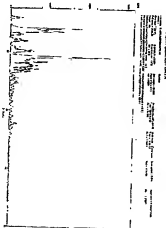
(72)Inventor: JUNG, YU SEOP
 HA, MUN CHEON

(51)Int. Cl. C07D 211 /90

(54) AMLODIPINE NICOTINATE AND PREPARATION PROCESS THEREOF

(57) Abstract:

PURPOSE: Amlodipine nicotinate and a preparation process thereof are provided, which amlodipine nicotinate has improved medical efficacy, water solubility, stability, nonabsorption, etc.
 CONSTITUTION: An amlodipine nicotinate anhydride or hydride is provided, wherein the amlodipine nicotinate hydride has XRD pattern of figure 6. A process for preparing amlodipine nicotinate anhydride or hydride comprises reacting amlodipine with nicotinate in water-containing inert solvent, wherein 95% methanol-isopropanol or water-isopropanol(5:95) mixed solvent are used for recrystallization of the amlodipine nicotinate anhydride or hydride. The amlodipine nicotinate anhydride is prepared by drying an amlodipine nicotinate hydride under reduced pressure at 115 to 125 deg. C.



copyright KIPO 2004

Legal Status

Date of request for an examination (20030109)
 Notification date of refusal decision (00000000)
 Final disposal of an application (registration)
 Date of final disposal of an application (20050712)
 Patent registration number (1005049850000)
 Date of registration (20050722)
 Number of opposition against the grant of a patent ()
 Date of opposition against the grant of a patent (00000000)
 Number of trial against decision to refuse (2005101002995)
 Date of requesting trial against decision to refuse (20050510)

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
C07D 211/90

(11) 공개번호 **특2003-0081006**
(43) 공개일자 **2003년10월17일**

(21) 출원번호 10-2003-0001259
(22) 출원일자 2003년01월09일

(30) 우선권주장 1020020020268 2002년04월13일 대한민국(KR)

(71) 출원인 한림 제약(주)
 경기 용인시 유방동 1007

(72) 발명자 정유섭
 경기도수원시팔달구망포동488번지늘푸른백산아파트101동802호
 하문천
 경기도용인시포곡면둔전리인정델로디아아파트105동1707호

(74) 대리인 박사룡

원사 문준·원광

(54) 암로디핀 니코티네이트 및 그 제조방법

요약

본 발명은 신규 암로디핀 니코티네이트, 그 수화물 및 그 제조방법에 관한 것이며 본 발명의 신규 암로디핀 니코티네이트 및 그 수화물은 시판중인 암로디핀 베실레이트보다 그 약효가 월등히 우수하며, 물에 대한 용해도, 안정성, 비흡습성 및 정제제형으로의 가공성이 우수하다.

대표도

도 6

색인어

암로디핀, 암로디핀 니코티네이트

명세서

도면의 간단한 설명

도 1은 암로디핀 베실레이트의 ¹H-NMR 차트로 위는 가혹실험전, 아래는 가혹실험후의 차트이며,

도 2는 암로디핀 니코티네이트의 ¹H-NMR 차트로 위는 가혹실험전, 아래는 가혹실험후의 차트이며,

도 3은 암로디핀 베실레이트의 ¹H-NMR 차트로 위는 빛조사전, 아래는 빛조사후의 차트이며,

도 4는 알로디핀 베실레이트의 H-NMR 차트로, 위는 흡습성 실험전, 중간은 흡습성 실험후 및 아래는 감압건조후의 H-NMR 차트이며,

도 5는 실시예 1에서 제조된 알로디핀 니코티네이트의 H-NMR 차트이며,

도 6은 실시예 1에서 제조된 알로디핀 니코티네이트의 XRD 차트이며,

도 7은 실시예 1에서 제조된 알로디핀 니코티네이트의 XRD 패턴의 피크 리스트 데이터이며,

도 8은 선천성 고혈압 쥐에서 수축기 혈압에서의 알로디핀 베실레이트의 효 과를 나타낸 그래프,

도 9는 선천성 고혈압 쥐에서 수축기 혈압에서의 알로디핀 니코티네이트의 효 과를 나타낸 그래프,

도 10은 선천성 고혈압 쥐에서의 수축기 혈압의 최고 변화에 대한 알로디핀 베실레이트와 알로디핀 니코티네이트의 용량-반응곡선을 나타낸 그래프이다.

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 알로디핀 니코티네이트, 그의 수화물 및 그 제조방법에 관한 것이다.

알로디핀은 그 화학명이 3-메틸-5-메틸-2-(2-아미노에톡시메틸)-4-(2-클로로페닐)-1,4-디하이드로-6-메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트로 다음의 구조식을 가지며 허혈 치료제 및 고혈압 치료제로서 유용한 강력한 항기간제에 걸쳐 활성을 나타내는 칼슘 통로 차단제이다.

유럽 특허된 공개 공보 제89167호는 알로디핀의 약제학적으로 허용되는 염의 상이한 형태를 다양하게 기술하고 있다. 특히 약제학적으로 허용되는 산부가염은, 약제학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 비독성 산부가염을 형성하는 산으로부터 형성된 것으로서, 예를 들어 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 인산염 또는 산 인산염, 아세테이트, 말레이트, 푸마레이트, 락테이트, 타르트라이트, 시트레이트 및 글루코네이트 염이다. 이들 염중에서, 말레이트가 특히 바람직한 것으로 기재되어 있다. 그러나 유럽 특허된 공개 공보 제244944호는 벤젠 설포네이트 염이 말레이트 염 보다 다수의 장점이 있는 것으로 기재되어 있다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

이에 본 발명자들은 벤젠 설포네이트 염의 장점을 검증하였으며 검증 과정에서 알로디핀 벤젠 설포네이트 염이 빛에 매우 약하고, 포화시의 pH가 혈액의 pH에 근접하지 못하는 것을 발견하고 보다 빛에 안정하고 생체 pH에 근접하며 약제학적 제형의 제조에 우수한 새로운 염을 찾기로 하고 수종의 염을 연구하던 중, 알로디핀 니코티네이트가 그 목표에 제일 합당할 뿐만아니라, 그 효도 또한 더욱 우수한 놀라운 사실을 발견하여 본 발명을 완성하였다.

따라서, 본 발명의 목적은 신규의 알로디핀의 니코티네이트 염과 그의 수화물을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 신규의 알로디핀 니코티네이트 염과 그의 수화물의 제조방법을 제공하는 것이다.

발명의 구성 및 내용

알로디핀은 유리 염기 형태인 것이 유용하나, 실제로, 이는 약제학적으로 허용되는 산과의 염 형태로 가장 적합하게 투여된다. 이러한 목적에 부합될 수 있도록, 약제학적으로 허용되는 염은 (1) 우수한 용해도; (2) 우수한 안정성; (3) 비 흡습성; 및 (4) 정제 제형으로의 가공성과 같은 네가지 물리 화학적 기준을 충족시켜야 한다. 이에 본 발명에서는 중지의 알로디핀의 벤젠 설포네이트 염(알로디핀의 베실레이트 염)과 본 발명의 알로디핀의 니코티네이트 염 2수화물에 대하여 상기에서 언급한 네가지 물리 화학적 기준에 대하여 비교함으로써 알로디핀의 니코티네이트 염 2수화물

이 암로디핀의 벤젠 설포네이트 염보다 약제학적 제형 제조에 우수함을 증명하여 본 발명을 완성하였다.

암로디핀의 벤젠설포네이트 염과 암로디핀의 니코티네이트 염 2수화물을 상기에서 지정한 네가지 물리 화학적 기준을 구체적으로 설정하여 평가하면 다음과 같다.

1. 일반적으로, 양호한 수성 용해도가 양호한 생체 이용에 필요한 것은 당해 분야에서 공지되어 있다. 보다 높은 용해도가 주사 액제를 제형화하는데 필요하나, 통상 1 내지 7.5의 pH에서 1mg/ml 이상의 용해도가 권장된다. 또한, 혈액의 pH(7.4)에 근접하는 pH를 갖는 용액을 제공하는 염이 바람직한데, 이는 생체내에서 쉽게 혼합가능하고 그의 용해도를 변화시키지 않으면서, 필요한 pH 범위로 쉽게 완충화 시킬 수 있기 때문이다.

하기 비교 데이터로부터 알 수 있는 바대로, 암로디핀 니코티네이트 염 2수화물이 암로디핀 벤젠 설포네이트 염 보다 우수한 용해도 및 혈액의 pH에 근접하는 특성을 나타낸다.

[표 1]

염	용해도(mg/ml)	포화시의 pH
암로디핀 벤젠 설포네이트 (베실레이트)	4.6	6.6
암로디핀니코티네이트	6.8	7.2

* 중류수 50ml와 초음파를 이용하여 실온에서 최대 용해 mg 값을 구하였다.

며, pH 측정은 Fischer Scientific Accument(PH meter 15)를 사용하였다.

* 하기에서 시행한 NMR 측정은 300MHz FT-NMR Spectrometer(JEOL JNM-LA300)

를 사용하였다.

2. 고체상태에서의 우수한 안정성이 정제 및 캡셀제에 매우 중요한 한편, 용액중에서의 우수한 안정성이 수성 주사제에 필요하다.

화학적 안정성에 대해 선별하기 위해서, 각각의 염을 분말 비히클에서 혼합시켜 정제를 형성시킨다. 정제의 비히클은 50 : 50의 미세결정성 셀룰로오스와 무수 이염기성 인산칼슘의 배합물로 이루어진다. 이어서, 이들은 밀봉 바이알 중에서 50℃, 60% 상대습도하에 3주간 저장한다. 약제 및 임의의 분해 생성물을 메탄올 : 클로로포름(50 : 50)으로 추출하고, 실리카 TLC 판상에 다양한 용매계를 사용하여 분리시킨다. 생성된 분해 생성물의 RF 값을 확인하고 NMR 상의 Peak를 확인하여 안정성의 우열을 확인하였다. 그 결과를 도 1 및 2에 나타내었다. 여기에서 도 1은 암로디핀 베실레이트의 H-NMR 차트르 위는 가혹실험전, 아래는 가혹실험후의 차트이며, 도 2는 암로디핀 니코티네이트의 H-NMR 차트르 위는 가혹실험전, 아래는 가혹실험후의 차트이다.

* TLC 상 분리 : 전개용매조건(CHCl₃ : MeOH:HAC:H₂O = 40:10:5:2)

암로디핀 벤젠설포네이트 분해생성물 Rf=0.38

* NMR 상 Peak : 암로디핀 벤젠 설포네이트 ->

가혹실험전 : 1.67ppm(bs, -NH₂) 에 peak 존재

가혹실험후 : 1.67ppm의 peak 소멸, 1.90ppm 부근에 broad한

peak 및 불순물 peak 출현

다른 한편 원료자재의 안정성 실험중의 하나로 백열전구(220V, 100W)를 시료로부터 30cm 높이에 설치하고 25-30℃를 유지하면서 암로디핀 니코티네이트 염 2수화물, 암로디핀 벤젠 설포네이트 각각을 투명한 유리샬레(100×20

0mm)에 넣고 빛을 조사한 결과 14일만에 알로디핀 벤젠 설포네이트는 노랗게 변색되었다. 따라서 빛에 대한 안정성에서 알로디핀 니코티네이트 염 2수화물이 보다 안정함을 알 수 있었으며 참고로 시판중인 알로디핀 벤젠 설포네이트(노바스코 정)를 포함하고 있는 정제를 구입하여 동일조건에서 실험한 결과 예상으로 4일만에 변색되는 것을 확인할 수 있었다. 그 결과를 도 3에 나타내었으며, 도 3의 알로디핀 베실레이트의 H-NMR 차트에서 위는 빛조사전, 아래는 빛조사후의 차트이다.

• NMR 상 변화 : 알로디핀 벤젠 설포네이트 ->

빛조사전 ; 1.67ppm(bs, -NH₂) 에 peak 존재

빛조사 14일후 ; 1.67ppm의 peak 소멸, 2.15ppm에 broad한

peak 출현

상기 결과에 의해 알로디핀의 니코티네이트 염 2수화물이 알로디핀의 벤젠 설포네이트 염 보다 안정함이 확인 되었다.

3. 안정한 제형을 제조하기 위해서는 비흡습성 염을 만드는 것이 바람직하다. 약제함량이 높은 고제상태에서, 수분이 흡수된 필름은 가수분해 및 화학적 분해에 대한 인자로서 작용할 수 있다. 약제 또는 그의 염의 흡습성은 보통 불안정성의 원인인 유리 수분에 기여한다.

50°C, 60% 상대습도하에서 14일간 알로디핀 니코티네이트 염 2수화물과 알로디핀 벤젠 설포네이트의 흡습성 정도를 관찰한 결과 알로디핀 니코티네이트 염 2수화물은 2수화물을 그대로 유지하였으며, 알로디핀 벤젠 설포네이트는 무수물을 그대로 유지하였다. 그러나 알로디핀 벤젠 설포네이트의 경우 가혹실험 전과 후에 H-NMR을 측정할 결과 -NH₂ 피크의 위치가 1.67ppm 부근에서 2.25ppm 부근으로 변화 되었고 크기도 작아졌으며, 120°C, 감압에서 5시간 건조한 후 다시 H-NMR을 측정하였을 경우 가혹실험 전의 위치인 1.67ppm 부근에서 관찰되었다. 따라서 알로디핀 벤젠 설포네이트는 흡습성과 관련없이 안정성에 다른문제가 있을 수 있음을 나타내었다. 그 결과를 도 4에 나타내었으며, 도 4의 알로디핀 베실레이트의 H-NMR 차트에서, 위는 흡습성 실험전, 중간은 흡습성 실험후 및 아래는 감압건조후의 H-NMR 차트이다.

4. 허용되는 염의 최종 특성으로 간주되는 것은 가공성, 즉 압착특성 및 정제 제조기에 정착하거나 정착하지 않는 능력이다. 고용량 제형에 대해, 우수한 압착성은 정연한 정제의 제조시 매우 중요하다. 저용량 정제에서는, 압착 보조제 및 분리우는 적절한 희석용 부형제를 사용함으로써 우수한 압착성의 필요성을 다소 감소시킬 수가 있다. 미세결정성 셀룰로오스는 통상적으로 사용되는 압착 보조제이다. 그러나, 어떠한 용량에서도 정제 제조기의 편차에서의 약제의 정착은 방지되어야 한다. 약제가 편치 표면상에 적체될 경우, 이는 정제 표면에 자국을 남김으로써 이를 바람직하게 사용할 수 없게 만든다. 또한, 이러한 방식의 약제 정착은 정제를 기계로부터 분리시킬 경우에 고밀착력을 요구한다. 실제로 정착성은, 전체 습을 처리, 부형제의 신중한 선택 및 다량의 정착 방지제(예 : 스테아르산 마그네슘)의 사용에 의해 감소시킬 수 있다. 그러나, 우수한 정착 방지 특성을 갖는 염을 선택함으로써 상기한 정착성 문제를 감소시킬 수 있다.

알로디핀 니코티네이트 염 2수화물과 알로디핀 벤젠 설포네이트의 정착성을 비교하기 위해서, 통상적인 정제 제조기를 사용하여 하기 공정을 수행한다 : 생산 칼슘 이수화물, 미세결정성 셀룰로오스 및 알로디핀 니코티네이트 염 2수화물(47.5:47.5:5)을 함유하는 정제 50개를 제조하고, 정제 편치에 정착된 물질을 메탄올로 추출하고, 그 양을 분광계로 측정한다. 상기 공정을 100, 150, 220, 250 및 300개의 정제로 반복 수행한다. 각각의 수행 후에, 정제 편치에 정착된 물질을 메탄올로 추출하여 그 양을 측정한다. 그 값을 플롯팅(plotting)하고, 이로부터 작성된 선의 기울기로부터 평균값을 계산한다. 상기한 바와 같은 공 정을 알로디핀 벤젠 설포네이트에 대해서도 반복 수행한다. 정제 편치에 대해 정착성인 것으로 측정된 알로디핀의 양은 알로디핀 벤젠 설포네이트에 대한 상대적인 비율로 표 2에 나타내었다.

표 2

염	정착성	
	정제 당 알로디핀(μ g)	벤젠 설포네이트에 대한 상대적 비율
니코티네이트	0.44	36.7%
벤젠 설포네이트	1.20	100.0%

* 주 :대한민국특허 1995-0006710호 --> 벤젠 설포네이트 : 1.17 μ g

(오차범위 \pm 3% 이내)

명백히 니코티네이트는 벤젠 설포네이트에 비해 탁월한 점착방지 특성을 갖는다. 따라서, 니코티네이트 염 2수화물은 벤젠 설포네이트 보다 약제학적 제형의 제조에 매우 적합한, 우수한 용해도, 우수한 안정성, 비흡습성 및 우수한 가공성의 염이다.

본발명을 더욱 쉽게 이해하기 위해서, 하기 실시예를 참고로 예시하나 본발명을 이에 한정하는 것은 아니다.

실시예 1

암로디핀 니코티네이트 염 및 그의 수화물 제조방법

암로디핀(10.0g, 24.45 mmole)을 95% 공업용 메틸화 주정(40.0ml)중에서 완전히 녹인다음, 이것을 95% 공업용 메틸화 주정(10.0ml)에 술리리화 시킨 니코틴산(3.0g, 24.37mmole)에 가한다. 이 용액을 서서히 가온시켜 환류상태로 3시간 반응시킨후, 이어서 5℃ 이하로 냉각하면 암로디핀 니코티네이트 염 수화물이 형성되며 이를 여과시키고 공업용 이소프로판올(20.0ml)로 세척한다.

얻어진 염을 95% 메탄올 : 이소프로판올(1:9) 또는 물 : 이소프로판올(5:95) 용액(40.0ml)에 가온하여 완전히 녹인 후 서서히 실온에서 교반하고, 0℃로 냉각한 다음 생성된 결정을 여과하여 이소프로판올(20.0ml)로 세척 후, 감압하에 80℃에서 5시간동안 건조시킨다.

하기 분석치를 갖는 2수화물염 11.0~11.3g을 수득하였다. 그 결과는 도 5의 H-NMR 차트에 나타내었다.

수율 : 79.3~81.4%

용점 : 174~176℃

H-NMR(CDCI₃) : 9.17(s, 1H), 8.60(d, 1H), 8.19(d, 1H), 7.91(s, 1H),

6.99 ~ 7.30(m, 5H), 5.31(s, 1H), 4.69(gq, 2H), 4.00(m, 2H)

3.76(bs, 2H), 3.55(s, 3H), 3.18(bs, 2H), 2.21(s, 3H),

1.15(t, 3H)

도 6은 실시예 1에서 제조된 암로디핀 니코티네이트의 XRD 차트이다.

도 7은 실시예 1에서 제조된 암로디핀 니코티네이트의 XRD 패턴의 피크 리스트 데이터이다.

* XRD 모델명 : Rigaku Rotaflex 12Kw XRD-2000

LOD(건조감량시험) : 상기용 200mg을 정밀하게 취한 다음 120℃, 5mmHg 이하

감압하에서 5시간 동안 건조한 후 중량차이에 의해 2수화

물임을 확인

실시예 2

암로디핀 니코티네이트 염 무수물 제조방법

실시예 1에서 얻은 암로디핀 니코티네이트 염 수화물을 감압하에 115℃ ~ 125℃에서 5시간 건조하여 암로디핀 니코

티네이트 염 무수물을 얻었다.

용점 : 176-177℃

계산치(%) : C: 58.70 H: 5.68 N: 7.90

실측치(%) : C: 58.62 H: 5.65 N: 7.94

실험예 1

알로디핀 베실레이트와 알로디핀 니코티네이트의 약효비교실험

1. 서론

본 실험은 2종류의 시험물을질인 알로디핀 베실레이트(Amlodipine besylate)와 본 발명의 알로디핀 니코티네이트(Amlodipine nicotinate)에 대한 심장순관계 약리효과를 측정/비교하기 위하여 수행되었다. 실험 항목으로서는 선천성 고혈압쥐에서의 항고혈압작용을 측정하는 in vivo 활성 측정법을 사용하였다.

2. 실험방법

(1) 시약

알로디핀 베실레이트(M.W. 567.05) 및 알로디핀 니코티네이트(M.W. 531.0)를 증류수에 용해하여 투여하였다. 실험에 사용된 모든 약물 및 시약들은 사용직전에 조제하였다.

(2) 실험동물

선천성 고혈압쥐 (SHR, 웅성, 13-14주령)는 일본의 찰스 리버(Charles River)사로부터 구입하였으며, 항온(22.5 ± 1℃), 항습(55 ± 5%) 및 12시간 간격으로 명암이 자동 조절되는 청정 동물 사육실에서 안정화된 후 실험에 사용되었다.

(3) 선천성 고혈압쥐 (SHR)에서의 항고혈압작용

SHR은 수축기혈압이 170 mmHg 이상인 것만을 사용하였으며, 1군당 6-8마리로 하였다. 혈압 측정은 실험동물의 꼬리로부터 혈압을 측정하는 방법인 테일-컷 방법(tail-cuff method)을 이용하여, Multichannel 8000 (TSE사, 독일)으로 측정하였다. 혈압을 원활하게 측정하기 위하여, 실험동물들 37℃의 항온 box에서 약 10분간 warming하였다. 시험물질 1, 3 및 10 mg/kg 용량을 증류수 (0.5 ml/100g rat)에 용해하여 경구투여 하였다. 혈압 측정은 약을 투여전, 약물투여 2, 4, 6, 8, 10, 24 시간후에 이루어졌다.

(4) 통계

모든 실험결과들은 mean ± S.E.M. 으로 표시하였고, 실험결과와 통계분석은 미국 잔델 캄파니(Jandel Co.)의 Sigma Stat 프로그램을 이용하여, unpaired t-test 및 one-way analysis of variance (ANOVA)로 처리하였고, 2차검정은 Dunnett multiple comparisons test로 하였다.

3. 실험결과

선천성 고혈압쥐에 대한 시험물질 알로디핀 베실레이트 및 알로디핀 니코티네이트의 항고혈압효과를 측정한 실험결과를 도 8 내지 도 10 및 표 3 및 표 4에 나타내었다. 알로디핀 베실레이트(도 8, 표 3), 알로디핀 니코티네이트(도 9 및 표 3) 모두 다 용량 의존적으로 혈압을 강하시켰으며, 이때 혈압강하 양상은 모든 투여군에서 비슷하게 나타났다. 시험물질 투여 2시간 후부터는 유의성 있는 항고혈압효과가 나타나기 시작하여, 투여 2-6 시간 사이에 최대효과가 나타났다. 이들 항고혈압효과는 투여 10시간 이상 지속되었고, 특히 10 mg/kg의 고용량에서는 투여 24시간 후에도 여전히 유의성 있는 항고혈압효과를 나타내는 지속성을 보였다. 각 투여용량에 대한 최대 항고혈압효과만을 따로 도 10에 나타내었는데, 이때 1 mg/kg 용량에서의 알로디핀 베실레이트 및 알로디핀 니코티네이트의 최대 항고혈압효과는 각각 -7.0 ± 1.66, -10.20 ± 2.71% (p<0.05 vs. Amlodipine besylate) 이었고, 3 mg/kg 용량에서는 각각 -25.0 ± 1.98, -26.8 ± 3.22% 이었으며, 10 mg/kg의 고용량에서는 각각 -38.7 ± 2.18, -40.9 ± 2.08% 로 나타나, 1 mg/kg 용량에서는 상당한 유의성이 있었다. 한편, ED₂₀ 수치 (혈압을 20% 억제하는 용량, 95% 신뢰구간) 는 알로디핀 베실레이트 및 알로디핀 니코티네이트 2.48 ± 0.46, 2.19 ± 0.57 mg/kg 으로 나타났다(표 4).

[표 3]

Sample 명 \ 투여량	1mg/kg	혈압강하 강도	3mg/kg	혈압강하 강도	10mg/kg	혈압강하 강도
Amlodipine besylate	-7.0± 1.66	1.00	-25.0± 1.98	1.00	-38.7± 2.18	1.00
Amlodipine nicotinate	-10.20± 2.71	1.46	-26.8± 3.22	1.07	-40.9± 2.08	1.06

[표 4]

Sample 명	용 량(mg)	약 효 강 도
Amlodipine besylate	2.48± 0.46	1.00
Amlodipine nicotinate	2.19± 0.57	1.13

4. 결론

암로디핀 베실레이트 및 암로디핀 니코티네이트에 대하여 선천성 고혈압쥐에서의 항고혈압작용을 측정한 결과, 이들 물질의 혈압강하양상은 각 농도에서의 최대 혈압강하효과를 비교할 때, 광학활성 암로디핀 니코티네이트 1 mg/kg 농도 ($p<0.05$ vs. Amlodipine besylate)에서 암로디핀 베실레이트보다 1.46배 우수한 약효를 확인할 수 있었다. 한편, 항고혈압작용에 대한 ED₂₀ 수치를 비교해 볼 때, 광학활성 암로디핀 니코티네이트가 암로디핀 베실레이트에 비해 1.13배 강한 것으로 나타났다.

발명의 효과

이상에서 입증된 바와 같이 본 발명의 신규 암로디핀 니코티네이트 및 그 수화물은 시판중인 암로디핀 베실레이트에 비하여 그 약효가 우수할 뿐만 아니라, 물에 대한 용해도, 안정성, 비흡습성 및 제제 제형으로의 가공성이 우수하다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

암로디핀 니코티네이트 무수물 또는 수화물.

청구항 2.

제 1항에 있어서 암로디핀 니코티네이트 수화물이 2수화물인 암로디핀.

청구항 3.

제 2항에 있어서, 도 6의 XRD 패턴을 가지는 수화물.

청구항 4.

암로디핀을 수분함유 불활성 용매중에서 니코틴산과 반응시켜 암로디핀 니코티네이트 무수물 또는 그 수화물을 제조하는 방법.

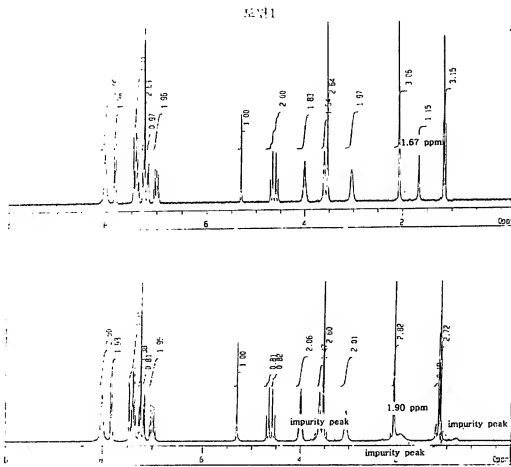
청구항 5.

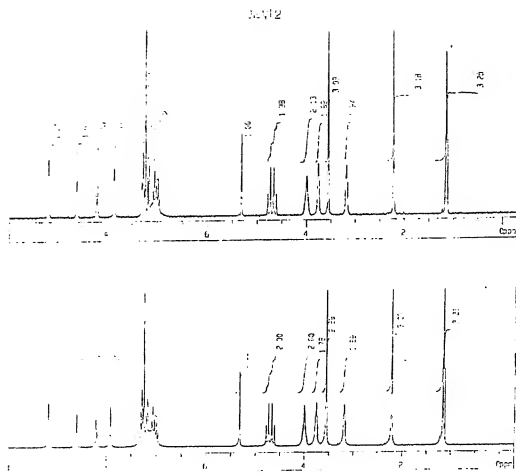
제 4항에 있어서, 95% 메탄올-이소프로판올 또는 물-이소프로판올(5 : 95) 혼합용매로 재결정하는 방법.

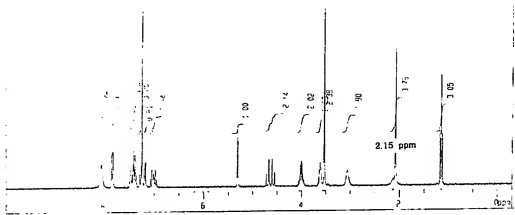
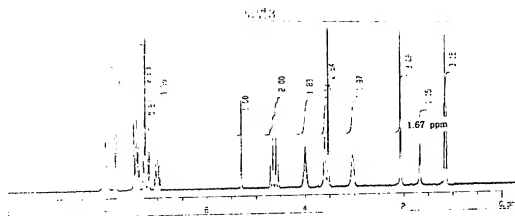
청구항 6.

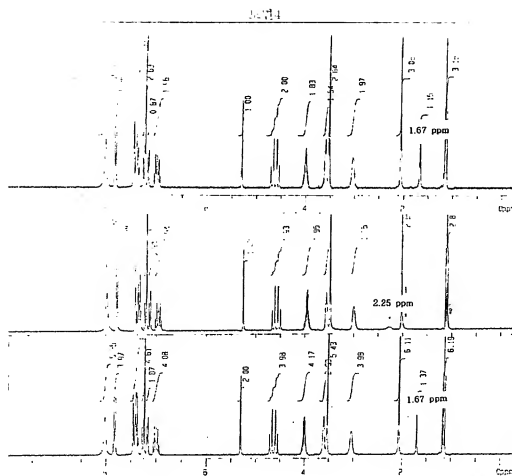
알로디핀 니코티네이트 수화물을 감압하에 115-125℃에서 건조시켜 알로디핀 니코티네이트 무수물을 제조하는 방법.

도 11





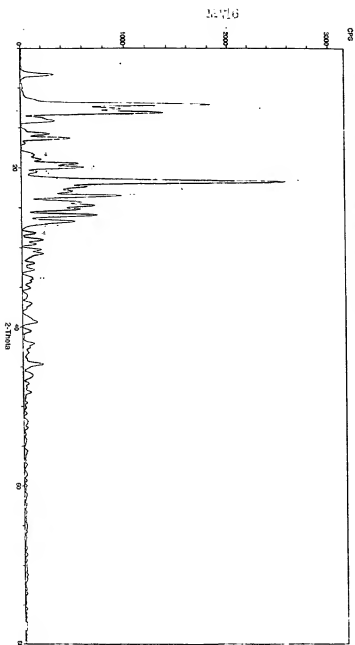




PEAK SEARCH DATA

File Name C:\WRD2007\Output\wr...

Objective

[illegible]

PEAK LIST DATA

File Name: C:\PRJ2009\DATA\unb and

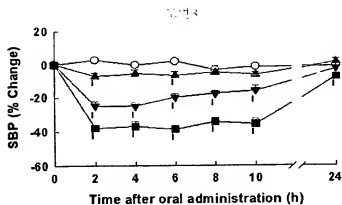
Справка :

Data type = Binary
 Fuel waste = \$125.25
 Target = Cu
 Burn length = 5.000
 Counting unit = CPS
 HV = 30.0
 Kvp length = 80.000
 Fixed time = 2.00
 mA = 100.0
 Sampling
 Dose = 200
 Kc = 1.54

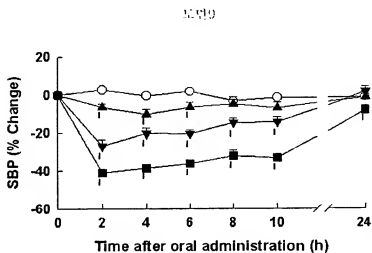
Smoothing Parameters = [Smoothing points = 31]
 Mean group of estimation parameters = [PWHM = 1.000, Minimum height of background = 0.5]
 Peak search parameters = [Typical width = 0.100, Minimum height of peaks = 100.0]

Scan mode = Continuous Scan speed = 7.000 Scan rate = 2.7154/line
Time = 15.1616 Kd2 = 1.54433 Kb = 1.39217
Kd1 = 1.24050

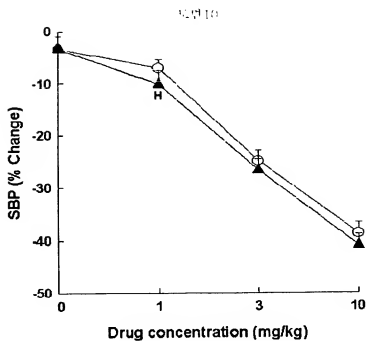
Year	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036	2037	2038	2039	2040	2041	2042	2043	2044	2045	2046	2047	2048	2049	2050	2051	2052	2053	2054	2055	2056	2057	2058	2059	2060	2061	2062	2063	2064	2065	2066	2067	2068	2069	2070	2071	2072	2073	2074	2075	2076	2077	2078	2079	2080	2081	2082	2083	2084	2085	2086	2087	2088	2089	2090	2091	2092	2093	2094	2095	2096	2097	2098	2099	2100	2101	2102	2103	2104	2105	2106	2107	2108	2109	2110	2111	2112	2113	2114	2115	2116	2117	2118	2119	2120	2121	2122	2123	2124	2125	2126	2127	2128	2129	2130	2131	2132	2133	2134	2135	2136	2137	2138	2139	2140	2141	2142	2143	2144	2145	2146	2147	2148	2149	2150	2151	2152	2153	2154	2155	2156	2157	2158	2159	2160	2161	2162	2163	2164	2165	2166	2167	2168	2169	2170	2171	2172	2173	2174	2175	2176	2177	2178	2179	2180	2181	2182	2183	2184	2185	2186	2187	2188	2189	2190	2191	2192	2193	2194	2195	2196	2197	2198	2199	2200	2201	2202	2203	2204	2205	2206	2207	2208	2209	2210	2211	2212	2213	2214	2215	2216	2217	2218	2219	2220	2221	2222	2223	2224	2225	2226	2227	2228	2229	2230	2231	2232	2233	2234	2235	2236	2237	2238	2239	2240	2241	2242	2243	2244	2245	2246	2247	2248	2249	2250	2251	2252	2253	2254	2255	2256	2257	2258	2259	2260	2261	2262	2263	2264	2265	2266	2267	2268	2269	2270	2271	2272	2273	2274	2275	2276	2277	2278	2279	2280	2281	2282	2283	2284	2285	2286	2287	2288	2289	2290	2291	2292	2293	2294	2295	2296	2297	2298	2299	2300	2301	2302	2303	2304	2305	2306	2307	2308	2309	2310	2311	2312	2313	2314	2315	2316	2317	2318	2319	2320	2321	2322	2323	2324	2325	2326	2327	2328	2329	2330	2331	2332	2333	2334	2335	2336	2337	2338	2339	2340	2341	2342	2343	2344	2345	2346	2347	2348	2349	2350	2351	2352	2353	2354	2355	2356	2357	2358	2359	2360	2361	2362	2363	2364	2365	2366	2367	2368	2369	2370	2371	2372	2373	2374	2375	2376	2377	2378	2379	2380	2381	2382	2383	2384	2385	2386	2387	2388	2389	2390	2391	2392	2393	2394	2395	2396	2397	2398	2399	2400	2401	2402	2403	2404	2405	2406	2407	2408	2409	2410	2411	2412	2413	2414	2415	2416	2417	2418	2419	2420	2421	2422
------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------



Effects of Amlodipine besylate on systolic blood pressure (SBP) in conscious spontaneously hypertensive rats. Vehicle (○), 1 (▲), 3 (▼), 10 mg/kg (■). Values are mean percentage \pm S.E.M. (n=6-8). *p<0.05, compared with vehicle group.



Effects of Amlodipine nicotinate on systolic blood pressure (SBP) in conscious spontaneously hypertensive rats. Vehicle (○), 1 (▲), 3 (▼), 10 mg/kg (■). Values are mean percentage \pm S.E.M. (n=6-8). *p<0.05, compared with vehicle group.



Dose-response curves for the maximal changes of systolic blood pressure (SBP) in conscious spontaneously hypertensive rats. Amlodipine besylate(O), Amlodipine nicotinate(▲). Values are mean percentage \pm S.E.M. (n=6-8). * $p<0.05$, as compared with Amlodipine besylate.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.